

審議結果報告書

平成 17 年 11 月 28 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アリピプラゾール
 エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%
[一 般 名] アリピプラゾール
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 3 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 17 年 10 月 13 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

ただし部会において、本剤の耐糖能異常に関するリスクについては否定できず、警告において記載することが適切であるとの意見があった。当該事項について、厚生労働省医薬食品局安全対策課及び医薬品医療機器総合機構は、合意の下に、現時点までの国内臨床試験成績からは、警告として注意を喚起する必要があるとまでは言えず、また、海外の添付文書においても警告（boxed warning）にはなっていないことから、現時点では「警告」の項の記載は要しないが、製造販売後に実施される臨床試験及び調査の結果を踏まえて検討する必要があり、添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」等の項で注意喚起することが適切と判断していたが、部会での意見を踏まえ再度検討した結果、本剤における高血糖関連副作用の重篤なケトアシドーシス等の発生頻度は、オランザピンと比べて低いと考えられるものの、一定の割合で発現すると考えられること、類薬である非定型抗精神病薬（オランザピン、クエチアピン）については、販売後 1 年程度の間緊急安全性情報を発出していることなどから、下記の事項を添付文書の「警告」の項において記載することが妥当と判断した。

その他、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[警 告]

- 1 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。

- 2 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
- (「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)、(5)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)

審査報告書

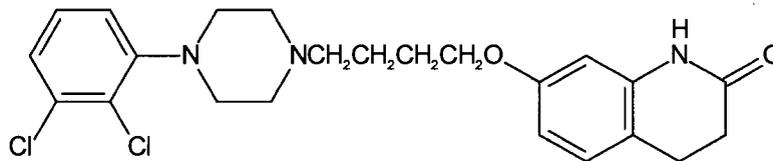
平成 17 年 9 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] アリピプラゾール、エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%
[一般名] アリピプラゾール
[申請者名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 3 月 26 日
[剤型・含量] 1 錠中にアリピプラゾール 3mg 又は 6mg を含有する錠剤、1g 中にアリピプラゾールを 10mg 含有する散剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$

分子量 : 448.39

化学名 :

(日本名) 7-[4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]ブトキシ]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン

(英名) 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 17 年 9 月 26 日

[販 売 名] アリピプラゾール、エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%
[一 般 名] アリピプラゾール
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 3 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から本剤の統合失調症に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内で実施された二重盲検比較試験の成績等から示されたと判断する。また、安全性については、製造販売後臨床試験を実施して、本剤投与時の耐糖能異常等について検討する必要があると判断する。また、体重減少、心血管系の有害事象、プロラクチンの低下及び月経合併症の顕在化等の発現についても十分注意が必要であり、長期投与時の安全性も含め、本剤の安全性については、製造販売後調査の中で、十分に検討する必要があると考えるが、現時点では、本剤のベネフィットがリスクを上回るものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 統合失調症
[用法・用量] 通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6～12mg を開始用量、1 日 6～24mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30mg を超えないこと。

審査報告 (1)

平成 17 年 8 月 3 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	アリピプラゾール、アビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1% (申請時)
[一 般 名]	アリピプラゾール
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 3 月 26 日
[剤型・含量]	1 錠中にアリピプラゾール 3mg 又は 6mg を含有する錠剤、1g 中にアリピプラゾールを 10mg 含有する散剤
[申請時効能・効果]	統合失調症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6~12mg を 1 回又は 2 回に分けて経口投与を開始する。維持量として 1 日 6~24mg を 1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 30mg を超えないこと。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるアリピプラゾールは、19 \blacksquare 年に大塚製薬（株）によって、シナプス前部位ドパミン自己受容体アゴニスト作用とシナプス後部位ドパミン D₂ 受容体アンタゴニスト作用を併せもつ化合物としてスクリーニングされた。申請者は、ドパミン自己受容体アゴニスト作用を併せもつことで、本薬が既存の定型抗精神病薬とは異なる機序を有する抗精神病薬になる可能性があると考え、19 \blacksquare 年から国内で、19 \blacksquare 年から米国での臨床開発を開始した。

今般申請者は、本剤の統合失調症患者での有効性及び安全性が確認されたとして、製造承認申請を行った。

本剤は 2005 年 5 月現在、米国、メキシコ、EU 等 55 ヶ国で統合失調症等に対して承認されている。

なお、製剤の販売名については、既承認の精神神経用薬である「アビリット」と名称が類似しており、リスクマネジメントの観点から、名称を変更するよう機構が求めたところ、申請者は「エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%」に変更すると述べ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるアリピプラゾールは、その構造が元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、及びX線結晶構造解析で決定されている。物理的・化学的性質は、性状が白色の結晶又は結晶性粉末であった。振とうを開始するとすぐに過飽和となるが、■～■時間後にはその溶媒での飽和状態となり、その後は一定の溶解度を示す。水にほとんど溶けず、吸湿性はない。結晶形としては2種類の溶媒和物と6種類の無水物が確認された。開発初期段階から無水物I形を原薬として使用しており、実製造における製造方法(■)は無水物I形を恒常的に得る方法である。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験、純度試験(重金属、類縁物質)、乾燥減量、強熱残分、粒子径、含量が設定されている。確認試験には臭化カリウム錠剤法による赤外吸収スペクトル法、及び粉末X線回折法を採用し、純度試験として、重金属には重金属試験第■法を採用し、類縁物質には液体クロマトグラフ法の面積自動積分法により、特定の類縁物質2種(I*、II*)の規格を■%以下、その他の個々の類縁物質を■%以下と規定し、総類縁物質量を■%以下と規定している。粒子径は■法を採用している。

原薬の安定性については、長期保存試験(25°C/60%RH)、加速試験(40°C/75%RH)、及び苛酷試験(温度、湿度、温湿度、光)の安定性試験が実施されている。いずれの試験においても変化は認められておらず、原薬のリテスト期間は■年に設定されている。また、貯法は「室温保存」とし、「遮光した気密容器(乾燥剤入り)を用いる」と規定されている。

(2) 製剤

製剤の規格及び試験方法として、錠剤では、性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験、含量が設定されており、散剤では、含量均一性試験を設定せず、代わりとして粒度を設定している。確認試験には紫外可視吸収スペクトル法を用い、標準品のスペクトルと比較する方法を採用し、また、薄層クロマトグラフ法も採用している。溶出試験には溶出試験第2法を用い、紫外可視吸光度測定法を採用している。含量(定量法)は内標準法による液体クロマトグラフ法を採用している。なお、錠剤は3mg及び6mgの2種類を申請しているが、これらは同一成分、同一組成で、大きさ及び錠剤重量が異なる素錠であることから、試験方法については3mg錠と6mg錠で基本的に同一である。

製剤の安定性については、長期保存試験(25°C/60%RH)、加速試験(40°C/75%RH)、苛酷試験(温度、湿度、温湿度、光)、及び使用時試験の安定性試験が実施されている。3mg及び6mgの市販予定包装形態であるPTP/アルミピロー包装又はポリエチレン瓶/乾燥剤入り包装では、長期保存試験で5年間安定であった。3mg及び6mgは高湿度条件下で溶出低下が観察されたが、使用時試験では6ヶ月間安定であった。1%散剤は長期保存試験及び苛酷条件下で安定であった。従って、貯法は「室温保存」と規定されている。

<審査の概略>

機構は、アリピプラゾール標準品の乾燥条件は、■°C ■、■°C ■、■°C ■と規定されており、標準品と原薬で乾燥条件が異なる理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、原薬の製造過程では■する工程があり、無水物■形の除去を目的として■°Cでの乾燥工程を設定していること、しかしながら、アリピプラゾール標準品では、その使用目的から■であり、■°Cで乾燥した場合には無

機構は、確認試験に設定されている粉末X線回折法の特異性バリデーションについて説明し、無水物I型に他の結晶型が混入した場合に、どの程度判別可能なか赤外吸収スペクトル法との比較も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原薬（無水物I形）の製造において生じる可能性のある無水物 \blacksquare 形、無水物 \blacksquare 形及び \blacksquare と、原薬にこれらの物質を \blacksquare %混合した試料について試験を実施した結果、各結晶形は固有の回折パターンを示し、 \blacksquare %混合試料においても各結晶形特有の回折パターンを確認することが可能であり、これらの識別は可能と判断していること、ちなみに赤外吸収スペクトル法では、検出限界が \blacksquare %と粉末X線回折法の \blacksquare %よりも劣るものであったことを説明した。

機構は、原薬の粒子径において、 \blacksquare を用いた試験は日本薬局方に記載されていないことから、試験方法等の詳細を申請書に記載するとともに、粒子径規格と溶出速度との関係について規格値の妥当性を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、 \blacksquare を用いた試験方法の詳細を申請書に記載すること、また、粒子径の異なる原末（ \blacksquare % \blacksquare ： \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare μm ）を用いて製造した6mg錠及び1%散剤について、申請した溶出試験条件で溶出試験を実施したところ、原末粒子径が大きくなるにつれて溶出は低下したが、いずれも規格（ \blacksquare 分、 \blacksquare %以上）に適合したことを説明した。また申請者は、現在よりも粒子径を小さく設定することは実生産スケールでは困難であり、粉碎条件等を変更した場合には、結晶形をコントロールすることが困難と予想され、実測値を踏まえると現在設定されている規格が妥当と考える旨を説明した。

機構は、製剤の溶出試験における溶出規格設定根拠について説明するとともに、 \blacksquare °C \blacksquare % \blacksquare 週間保存した製剤で日本人低胃酸被験者における C_{max} の著しい低下が認められていること（5.3.1.2-02:031-94-003 試験「4. (i) (2) 健康成人における検討」の項参照）から、設定された規格値で、低胃酸被験者における生物学的同等性が担保できるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①4mg錠を用いた検討から、低胃酸者における経時変化製剤（劣化製剤）のAUC及び C_{max} は、非劣化製剤の \blacksquare %及び \blacksquare %に低下したこと、②予備検討として実施した3mg錠及び6mg錠の劣化製剤で、 \blacksquare /rpmで \blacksquare 分後の溶出率はそれぞれ \blacksquare %及び \blacksquare %、非劣化製剤ではそれぞれ \blacksquare %及び \blacksquare %であったこと、③生物学的同等性ガイドラインを参考に、低胃酸被験者において非劣化製剤に比して劣化製剤で少なくとも \blacksquare %以上のAUC及び C_{max} を確保できれば、生物学的同等性が担保できると考え、AUC及び C_{max} と溶出率が直線的である場合には、 \blacksquare %以上の溶出率が必要と算定され、規格値として適切と判断したことを説明した。なおAUC及び C_{max} と溶出率が直線的であるとの根拠について申請者は、日本の後期第II相試験で用いた10mg錠と同一処方方の10mg製剤（非劣化製剤）及び2種類の劣化製剤（ \blacksquare % \blacksquare % \blacksquare ）を用いて、溶出試験及び米国での薬物動態試験（CN138-034 試験）が実施されており、この結果から溶出率と C_{max} 又はAUCの関係は、相関係数 \blacksquare 以上の直線関係が得られており、この試験で用いた10mg錠と類似した処方である4mg錠を用いた日本人での試験でも同様と考えていることを説明した。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

(1) 効力を裏付ける試験

1) ドパミン受容体に対する作用

本薬は、ラット線条体、辺縁系前脳部及び前頭皮質のシナプトゾーム膜分画における D_2 受容体 (K_i 値 : 0.4~1.2 nM) 及び組換え型ヒト D_3 受容体 (K_i 値 : 0.8 nM) に親和性を有していたが、 D_1 (ラット線条体膜分画)、 D_4 及び D_5 受容体 (組換え型ヒト受容体) に対する親和性はそれより低かった (K_i 値 : 5,000 nM、44 nM、95 nM)。

組換え型ヒト D_{2L} 受容体を発現させた CHO 細胞において、本薬はドパミンと同様に濃度依存的にフォルスコリン刺激による細胞内 cAMP 蓄積量を減少させ、本薬による最大反応はドパミンの 85 %程度であった。また、アルキル化剤である *N*-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolinone (10 μ M < EEDQ >) による処理で結合可能な D_2 受容体数を減少させたところ、本薬の濃度反応曲線における最大反応は抑制された。さらに、EEDQ (10 μ M) による処理後では、本薬は同時添加したドパミン (100 nM) による細胞内 cAMP 蓄積抑制作用を逆に濃度依存的に阻害し、最大阻害の程度は EEDQ 処理下において本薬単独で認められた cAMP 蓄積量と同程度であった。

雌ラット初代培養下垂体前葉細胞において、本薬はプロラクチン遊離を濃度依存的に抑制し (EC_{50} 値 : 5.7 nM)、その最大反応はドパミンの 71 %であった。本薬 (320 nM : 最大抑制作用を示す濃度) によるプロラクチン遊離抑制作用は、ハロペリドール (10^{-9} ~ 10^{-6} M) により濃度依存的に抑制された。cAMP 蓄積量におけるドパミンの最大抑制作用にほとんど影響を与えない用量の EEDQ (3 μ M) で処理したところ、ドパミンによるプロラクチン遊離抑制作用の最大反応は 100 %から 84 %になったのに対し、本薬では 69 %から 45 %であった。これらの結果をもとに、ドパミンアゴニストによるプロラクチン遊離抑制作用と受容体占有率との関係について検討された。プロラクチン遊離抑制作用を 50 %引き起こすのに必要な本薬及び部分アゴニストである *S*-(-)-3-PPP による D_2 受容体占有率は 55 %及び 86 %であったのに対し、完全アゴニストであるドパミンでは 7.6 %であった。

以上から申請者は、本薬が D_2 受容体に対する部分アゴニストとして作用していることが示唆されたことを説明した。

2) ドパミン作動性神経伝達に対する神経生化学的評価

本薬は、 γ -ブチロラクトン及びレセルピンによるマウス前脳の DOPA 蓄積量増加を抑制し (ED_{50} 値 : 2.8 及び 0.5 mg/kg)、これらの作用はハロペリドールにより阻害された。ラット前脳でもレセルピンによる DOPA 蓄積量増加を抑制し (ED_{50} 値 : 3.7 mg/kg)、本薬がシナプス前部位ドパミン自己受容体アゴニストとして作用することが示唆された。また、マウス前脳におけるレセルピン誘発 DOPA 蓄積増加に対して、本薬 (0.3 mg/kg) の 1 日 1 回 3 週間反復経口投与による抑制作用は単回投与時と同程度であり、本薬を反復投与してもドパミン自己受容体の感受性には影響を及ぼさないことが示唆された。

ラット前頭皮質及び辺縁系前脳において、本薬 (30 mg/kg、p.o.) はドパミンの代謝物である 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) 及びホモバニリン酸 (HVA) 含量を有意に増加し、ラット線条体においては、本薬の 10 mg/kg (p.o.) で DOPAC 含量、30 mg/kg (p.o.) で DOPAC 含量と HVA 含量を有意に増加した。しかしながら、この作用 (対照群に対する増加率) は、クロルプロマジン、ハロペリドール及びリスペリドンに比して弱く、またドパミン含量にも影響は認められなかった。同様に、本薬はマウス前脳の DOPAC 含量を 3、10、及び 30 mg/kg の用量で、HVA 含量を 10 mg/kg の用量で有意に増加させたが、ドパミン含量には影響しなかった。

ラット脳内ドパミン、DOPAC 及び HVA 量（脳内微小透析法）を指標に遊離ドパミン量及び代謝物に対する作用が検討された。本薬（2、10、40 mg/kg）の単回経口投与では内側前頭前皮質及び線条体の遊離ドパミン量に影響を及ぼさなかったが、DOPAC 及び HVA 量は本薬 10 及び 40 mg/kg の用量で増加した。これらの増加作用は、本薬（10 mg/kg）の 20 日間反復経口投与でも認められた。

L-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤である NSD-1015（100 mg/kg、i.p.）による処置マウスでドパミン作動性神経活動に対する影響が検討された。本薬（3～30 mg/kg）の経口投与により、対照群と比較して前脳の DOPA 蓄積量は有意に増加したが、100 mg/kg では対照群と同程度であった。

以上から申請者は、本薬がシナプス後 D₂ 受容体に対する部分アゴニストである可能性が示唆されたことを説明した。

なお申請者は、電気生理学的な検討から、本薬が、ラット脳腹側被蓋野ドパミン作動性神経のシナプス前 D₂ 自己受容体へのアゴニスト作用、ラットで視床束傍核から入力を受ける側坐核神経に対するドパミン受容体へのアンタゴニスト作用及びラットでシナプス後部位である線条体神経細胞の D₂ 受容体へのアンタゴニスト作用を有していることが示唆されている旨を参考資料の結果から併せて説明した。

3) ドパミン作動性神経伝達に対する行動薬理的評価

① シナプス後 D₂ 受容体アンタゴニスト作用

本薬は、メタンフェタミン（ドパミン遊離促進剤）によるマウス運動量亢進に対する抑制作用（ED₅₀ 値：0.16 mg/kg、p.o.）、アポモルヒネ（D₂ 受容体アゴニスト）によるラット運動量増加に対する抑制作用（ED₅₀ 値：2.5 mg/kg、p.o.）、アポモルヒネによるマウス常同行動に対する抑制作用（ED₅₀ 値：0.2 mg/kg、p.o.）及びアポモルヒネによるラット常同行動に対する抑制作用（ED₅₀ 値：5.3 mg/kg、p.o.）を示した。また、カイニン酸により片側の線条体を破壊したラットにおいて、本薬はアポモルヒネによる同側性の回転行動を抑制した（ED₅₀ 値：1.4 mg/kg、p.o.）。

以上から申請者は、本薬はアポモルヒネあるいはメタンフェタミン投与によりドパミン神経伝達が亢進した状態では、シナプス後 D₂ 受容体に対してアンタゴニストとして作用することが示唆されたことを説明した。

② 錐体外路系副作用の発現について

カタレプシー陽性反応の最も多かった時間の反応数を基準に経口投与時の ED₅₀ 値を求めたところ、マウスにおける本薬の ED₅₀ 値は 3.5 mg/kg であり、クロルプロマジン（6.7 mg/kg）より低用量、ハロペリドール（0.30 mg/kg）より高用量であった。ラットでは 73.6 あるいは 50.1 mg/kg であり、クロルプロマジン（10.0 mg/kg）、ハロペリドール（0.7 mg/kg）、オランザピン（10.4 mg/kg）及びリスペリドン（7.1 mg/kg）より高用量を必要とした。

マウスにおける本薬のカタレプシー惹起作用は、0.3 mg/kg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与しても単回投与との違いは認められなかったが、1～30 mg/kg を 1 日 1 回 22 日間反復経口投与したところ、カタレプシー持続時間が有意に短縮した（同様の結果はリスペリドンでも認められた）。

以上から申請者は、本薬による錐体外路系副作用の発現頻度は低く、反復投与しても錐体外路系副作用が発現する可能性は低いことが示唆された。

③ シナプス後 D₂ 受容体アゴニスト作用

本薬 (0.3~10 mg/kg, p.o.) はレセルピンにより処置したマウスの自発運動量を増加しなかった。また、シナプス後 D₂ 受容体を増感させたラットに本薬を経口投与しても、1~30 mg/kg の用量で自発運動量を増加させず、3~30 mg/kg の用量で反対側性回転行動を誘発しなかった。

以上から申請者は、本薬が中脳辺縁系及び線条体系ドパミン神経路におけるシナプス後部の増感したドパミン受容体に対してアゴニストとして作用しないことが示唆されたことを説明した。

4) 血漿プロラクチン濃度に対する作用

本薬 (3~100 mg/kg) を雄性ラットに経口投与すると、投与 1 時間後に対照群と比べ血漿プロラクチン濃度を用量依存的に増加させ、最大増加作用は 100 mg/kg 投与時で約 4.8 倍であった。しかしながら、最大増加作用はクロルプロマジン、ハロペリドール及びリスペリドンの最大増加作用の約 19-76 %程度であった。

以上から申請者は、本薬が D₂ 受容体の部分アゴニストであることが、最大増加作用の違いに影響していると考えられることを説明した。

5) セロトニン (5-HT) 神経伝達に対する作用

① 5-HT 受容体に対する親和性について

本薬は、ラット前頭皮質膜分画における 5-HT_{2A} 受容体に親和性を示した (K_i 値: 18.3、20.1 nM)。また、本薬はヒト 5-HT_{1A} (1.7 nM) 及び 5-HT_{2A} (3.4 nM) 受容体に高い親和性を示し、ヒト 5-HT_{2C} (15 nM)、5-HT₇ (39 nM)、5-HT 再取り込み部位 (98 nM) にも親和性を有していた。また、本薬 (10、30 mg/kg) の 1 日 1 回 3 週間反復経口投与後の膜標本を用いた検討から、受容体への親和性、受容体密度は、反復投与時にも変化しないことが示唆された。

② 5-HT_{1A} 受容体に対する作用

本薬は、組換え型ヒト 5-HT_{1A} 受容体を発現させた CHO 細胞膜への [³⁵S]GTPγS 結合量を増加させた (EC₅₀ 値: 2.12 nM) が、最大値はセロトニンの 68.1 % と低かった。また、本薬 (100 mg/kg, p.o.) は、NSD-1015 (L-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤) によるマウス前脳部の 5-HTP (5-ヒドロキシトリプトファン) 蓄積を有意に減少させ、ラット縫線核の 5-HT 作動性神経細胞の自発発火頻度を濃度依存的に抑制した。これらの作用は選択的 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストである WAY100635 により抑制された。

③ 5-HT_{2A} 受容体に対する作用

培養ラット下垂体腫瘍由来 P11 細胞において、本薬は 5-HT 刺激による細胞内 Ca²⁺ 流入を抑制した (IC₅₀ 値: 11 nM)。また、本薬は 5-HT₂ 受容体アゴニストである 5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミンにより誘発されるマウス首振り行動を抑制した (ED₅₀ 値: 7.0 mg/kg)。

④ 5-HT_{2C} 及び 5-HT₇ 受容体に対する作用

ラット脈絡叢スライス灌流標本において、本薬 (5 μM) は 5-HT 刺激によるフォスファチジルイノシトール (PI) の加水分解 (5-HT_{2C} を介していると考えられている) を阻害した。また、組換え型ヒト 5-HT₇ 受容体を発現させた C6 細胞において、本薬 (5 μM) は 5-カルボキサミドトリプタミン (5-CT) 刺激による cAMP 蓄積を阻害した。

⑤5-HT 代謝への影響

ラットにおいて、セロトニン代謝物の 5-ヒドロキシインドール-3-酢酸 (5-HIAA) 濃度は、前頭前皮質では本薬 40 mg/kg、線条体では本薬 2、10 及び 40 mg/kg を単回経口投与したときに低下した。またマウスでは、本薬 30 mg/kg の経口投与で前脳の 5-HIAA 含量は有意に低下したが、全脳では 100 mg/kg までの用量で影響は認められなかった。

セロトニン枯渇薬である H75/12 でマウス前脳刺激した際のセロトニン含量減少率を指標として、セロトニン取り込み作用を検討すると、本薬 (10 mg/kg, p.o.) は有意ではないものの、セロトニン含量を 36%増加させた。

以上から申請者は、本薬は D₂ 受容体だけでなく、5-HT_{1A} 受容体に対する部分アゴニスト作用、5-HT_{2A} 受容体に対するアンタゴニスト作用、5-HT_{2C} 受容体及び 5-HT₇ 受容体に対するアンタゴニスト作用を有していることが示唆されたことを説明した。

6) *in vivo* 試験 (精神病及び不安の動物モデル)

ラットに、本薬 (15 及び 30 mg/kg) を経口投与すると、ハロペリドール、クロルプロマジン及びクロザピンと同様に、逃避失敗に影響を及ぼすことなく条件回避反応を抑制した。また、本薬 (30 mg/kg) では、非定型抗精神病薬であるクロザピンと同様に有意な抗コンフリクト作用 (フォーゲル法) が認められた。

以上から申請者は、本薬は臨床において、陽性症状改善作用、抗不安作用及び陰性症状改善作用を示すと考えられることを説明した。

7) その他の薬理学的作用

本薬は α_1 受容体 (K_i 値: 37.4 nM、56.9 nM) に親和性を有したが、その作用はオランザピンやリスペリドンより弱かった。また、本薬 (128 mg/kg) の経口投与ではマウスにおけるアドレナリン誘発致死及びラットにおけるノルアドレナリン (NA) 誘発致死を抑制しなかった。

また、本薬は M₁、M₂、M₃ 受容体にほとんど親和性を示さず、H₁ 受容体には親和性を示したものの高親和性ではなかった (K_i 値: ウシ小脳で 13.1 nM、ヒト細胞株 HeLa-S3 細胞で 61 nM)。

以上から申請者は、本薬の α_1 受容体アンタゴニスト作用は弱く、臨床において過鎮静及び重篤な起立性低血圧を示す可能性は低いこと、抗コリン作用に基づく副作用も少ないと考えられることを説明した。

8) 代謝物のドパミン受容体に対する作用

ラット、ヒト、サル及びウサギで同定された本薬の 11 種類の代謝物について、ドパミン受容体に対する作用が検討された。本薬、OPC-14857 (ヒト主代謝物)、DM-1458、DM-1451 及び DM-1452 はラット線条体の D₂ 受容体に高い親和性を示したが (K_i 値: それぞれ 0.3、0.4、0.7、0.3 及び 0.3 nM)、ジクロロフェニルピペラジン (DCPP)、DM-1454、DM-1456、DM-1455K、DM-1457、OPC-3952 及び OPC-3373 (ヒト主代謝物) の親和性は低かった (126.8 nM ~ >100 μ M)。CHO 細胞に発現させた組換え型ヒト D₃ 受容体に対し、本薬、OPC-14857、DM-1458、DM-1451 及び DM-1452 は高い親和性を示し (0.3 ~ 0.8 nM)、DCPP、DM-1454、DM-1456、DM-1455K、DM-1457、OPC-3952 及び OPC-3373 の親和性はそれより低か

った (41.5 nM~>100 μM)。

また、ヒト主代謝物である OPC-14857 の各種受容体に対する親和性 (Ki 値) は、組換え型ラット D₃ 受容体 (29.7 nM)、ウシ海馬 5-HT_{1A} 受容体 (26.3 nM)、ラット皮質 5-HT_{2A} 受容体 (38.2 nM) 及びブタ脈絡叢 5-HT_{2C} 受容体 (28.7 nM) に対し中程度の親和性を示し、ラット前脳 α₁ 及びムスカリン受容体に対する親和性は低かった。

(2) 一般薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験は安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号審査管理課長通知) が発出される以前に、GLP 非適用下で実施された試験であり、一般薬理試験として提出された。機構は、提出された試験は GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等も考慮し、再試験を実施する必要はないと判断し、提出された成績を参考として評価することとした。

1) 一般薬理作用 (本薬)

本薬はマウス (50 mg/kg 以上) 及びラット (100 mg/kg 以上) の体温を低下させた。

マウスにおいて、類薬であるクロルプロマジン及びハロペリドールは単独投与で痙攣を誘発したが、本薬は単独投与で痙攣を誘発せず、30 及び 100 mg/kg の高用量でペンテトラゾール及びストリキニーネ誘発痙攣を増強した。

本薬はウサギの睡眠覚醒期や逆説睡眠期の減少、傾眠期及び徐波睡眠期の増加 (0.3 mg/kg, i.v.) 及び自発脳波に対して超低周波の混じる高振幅徐波を発現 (3 mg/kg, i.v.) し、中脳網様体刺激及び音刺激による脳波覚醒反応を抑制したが (3 mg/kg, i.v.)、漸増反応及び増強反応には影響を及ぼさなかった。クロルプロマジン及びハロペリドールでも同様な作用が観察されたが、本薬は誘発紡錘群発及び大脳辺縁系後発射に影響を及ぼさなかった。

本薬はイヌの摘出心臓標本では 100 及び 300 μg で、モルモット摘出心房標本では 3×10⁻⁵M で陰性変時作用を示したが、変力作用は示さなかった。麻酔イヌにおいて本薬は 3 mg/kg (i.v.) までの用量で心拍数増加作用、血圧下降作用、軽度な QT 間隔の延長例を含む心電図変化を示した。同様な作用はクロルプロマジンでも観察された。また、麻酔イヌにおいて、本薬は 0.03 及び 0.3 mg/kg (i.v.) で陽性変時作用、陽性変力作用及び陽性変伝導作用、心室筋の有効不応期及び再分極過程の短縮作用、末梢血管抵抗の減少作用を示し、3 mg/kg (i.v.) では陰性変時作用及び陰性変伝導作用、血圧下降作用、有効不応期及び再分極過程の延長作用を示したが、これらの作用はハロペリドールに比べ軽度であった。また、*in vitro* 試験において本薬は HERG 電流を抑制したが (IC₅₀ 値: 0.263 μM)、類薬のハロペリドール、ジブラシドン及びリスペリドンより作用は弱かった。本薬 (10 μM) はウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位持続時間に影響を及ぼさなかった。

以上から申請者は、本薬で認められた心血管系に対する作用及び催不整脈性は既承認類薬よりも弱く、臨床用量で問題になる可能性は低いと考える旨を説明した。

その他、呼吸器系、末梢神経系、消化器系、平滑筋、水及び電解質排泄に対する作用を評価した結果、これらの試験系において認められた本薬の作用は類薬と同様であり、特筆すべき作用は認められなかったと考えられている。

2) 一般薬理作用 (代謝物)

主代謝物である OPC-14857 (脱水素化物) 及び OPC-3373 (N-脱アルキル化物) について検討された。

本薬の活性代謝物である OPC-14857 は、1 mg/kg の静脈内投与により警戒性、自発運動及び触反応の低下、カタレプシー、自発運動量抑制作用、ヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長作用及び鎮痛作用を示した。また OPC-14857 は、麻酔イヌにおいて、大腿動脈血流量増加 (0.1 mg/kg, i.v.)、PR 間隔短縮 (0.1 mg/kg, i.v.)、心拍数増加及び血圧下降 (1 mg/kg, i.v.)、HERG 電流抑制 (IC_{50} 値 : 0.289 μ M) といった作用を示したが、活動電位に対しては 10 μ M までの濃度で持続時間に影響を及ぼさなかった。なお、活動電位の最大立ち上がり速度は、OPC-14857 (10 μ M) で 31 %、OPC-3373 (10 μ M) で 17 %抑制された。

OPC-14857 及び OPC-3373 の呼吸器系、消化器系、平滑筋、水及び電解質排泄に対する作用は、クロルプロマジンあるいはハロペリドールと同程度又はより軽度と考えられている。

(3) 薬力学的薬物相互作用

本薬 (3 mg/kg) の単独経口投与により、レセルピンによる DOPA 蓄積は有意に抑制され、その作用はクロルプロマジン (10 及び 30 mg/kg) により阻害された。また、ロラゼパム (3、10 及び 30 mg/kg) 及びベンズトロピン (3 及び 10 mg/kg) は、本薬の DOPA 蓄積抑制作用を有意に増強したが、フルオキセチン (3、10 及び 30 mg/kg) による影響は認められなかった。

アポモルヒネによるマウス常同行動に対する本薬 (1 mg/kg, p.o.) の抑制作用は、ハロペリドール (0.3 ~ 1 mg/kg)、クロルプロマジン (10 ~ 30 mg/kg) 及びリスペリドン (0.3 ~ 3 mg/kg) の併用により増強したが、ベンズトロピン (1 ~ 10 mg/kg, p.o.) 及びフルオキセチン (3 ~ 30 mg/kg, p.o.) の併用で影響は認められなかった。

本薬 (10 mg/kg, p.o.) のカタレプシー惹起作用は、本薬とハロペリドール、クロルプロマジン及びリスペリドンの低用量の併用により増強し、ベンズトロピン (10 mg/kg, p.o.) の併用により減弱した。本薬単独では作用が認められなかったが、本薬をクロルプロマジン又はリスペリドンと併用すると眼瞼下垂作用が有意に増強された。

クロルプロマジン (10 及び 30 mg/kg, p.o.) による血漿プロラクチン濃度上昇作用は、本薬 (10 mg/kg, p.o.) の併用により有意に抑制されたが、ロラゼパム (3 及び 10 mg/kg, p.o.) 単独投与時の血漿プロラクチン濃度は本薬との併用により上昇した。また、本薬を併用投与してもハロペリドール (1 及び 3 mg/kg, p.o.)、リスペリドン (0.3 ~ 3 mg/kg, p.o.)、ベンズトロピン (1 ~ 10 mg/kg, p.o.) 及びフルオキセチン (10 mg/kg, p.o.) による血漿プロラクチン濃度に影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 作用機序について

機構は、本薬の薬理的に想定されている機序が臨床効果にどの程度寄与しているのか、用量と血中濃度の関係を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の D_2 受容体部分アゴニスト作用、 $5-HT_{1A}$ 受容体部分アゴニスト作用、 $5-HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト作用を *in vivo* で評価した動物試験における有効用量での血中濃度とヒトに 6 ~ 30 mg を投与した時の血中濃度を比較し、薬理作用を示す用量での血中濃度が臨床における血中濃度の範囲あるいはそれ以下の濃度であったことを説明し、 D_2 受容体及び $5-HT_{1A}$ 受容体部分アゴニスト作用は比較的低用量からその作用を発現し、 $5-HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト作用はそれら 2 つの薬理作用より比較的高

い濃度で作用を発現し、それぞれ臨床効果に寄与していると考えられることを説明した。また申請者は、本薬はアポモルヒネ投与によりドパミン神経伝達が亢進している場合にはアンタゴニストとして作用し、 γ -ブチロラクトンあるいはレセルピン処理によりドパミンの神経伝達が低下している場合には、アゴニストとして作用することから、臨床において、ドパミン神経伝達が過剰である場合にはアンタゴニストとして作用し陽性症状を改善し、ドパミンの神経伝達が低下している場合にはアゴニストとして作用し、陰性症状を改善することが示唆されたことを説明した。

機構は、 D_2 受容体部分アゴニストとしての臨床的有用性について説明するよう求めた。

申請者は、本薬は国内外の臨床試験において、抗幻覚・妄想作用を有することが確認されており、これらの作用は D_2 受容体アンタゴニスト作用が関与しているものと考えられること、一方、本薬は臨床用量において、血中プロラクチン濃度を上昇させない、錐体外路系副作用が少ないといった特徴を有しており、本薬が D_2 受容体アンタゴニスト作用とアゴニスト作用を併せもっているためと推察していることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬の D_2 受容体部分アゴニスト作用が臨床的にも寄与している可能性はあるが、このことをあえて強調するほどのエビデンスがあるか否かは、臨床成績も踏まえて判断する必要があると考えられる。

(2) down-regulation について

機構は、本薬が作用する受容体について down-regulation が起こる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は D_2 受容体については、①ラットに本薬を3週間反復経口投与した時の線条体 D_2 受容体数は、12 mg/kg では溶媒投与群と同程度、100 mg/kg では約 20 % 受容体数が増加したが、 D_{2L} 受容体 mRNA 量には影響しなかったこと、②ラットに本薬 24 mg/kg を 21 日間反復経口投与したところ、下垂体における $[^3H]$ -スピペロン結合は 24 % 減少し、 D_{2L} 及び D_{2S} 受容体 mRNA レベルはいずれも 23 % 減少したが、プロラクチン mRNA レベルには影響が認められなかったこと、③ラットに本薬 12 mg/kg あるいはハロペリドール 1 mg/kg を 1 日 1 回 3 週間反復経口投与したところ、アポモルヒネによる常同行動は有意に増強されたが、本薬による作用はハロペリドールより弱かったこと、④マウスに本薬 0.3 mg/kg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与したところ、前脳におけるレセルピンにより誘発された DOPA 蓄積の増加に対する抑制作用は単回投与時と同様であったことを説明した。また申請者は、 $5-HT_{1A}$ 及び $5-HT_{2A}$ 受容体については、ラットに本薬 10 及び 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与したところ、海馬の $5-HT_{1A}$ 受容体及び前頭皮質の $5-HT_{2A}$ 受容体において、受容体数及び本薬の親和性に有意な影響は認められなかったことを説明した。以上から申請者は、本薬は D_2 受容体、 $5-HT_{1A}$ 及び $5-HT_{2A}$ 受容体の down-regulation をほとんど引き起こさないことが示唆された旨を説明した。

機構は、単回投与時と反復投与時で本薬の作用に変化が認められていないか否かについての考察が必要と考えており、 D_2 受容体については、少なからず抑制作用が認められており、down-regulation が起こる可能性を、完全には否定できないと考えている。

(3) 有害事象発現の可能性について

機構は、起立性低血圧が臨床で発現する可能性は低いと説明していることについて、臨床試験で当該有害事象は認められており、予測と異なる結果となっている。薬理学的な検討結果から想定される有害

事象について、ヒトで発現する可能性を再考察し、臨床試験で関連する有害事象発現の有無についても言及して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の α_1 アドレナリン受容体に対する親和性は高くなく (K_i 値 : 37.4 及び 56.9 nM)、摘出大動脈の NA による収縮に対する pA_2 値が 7.06 と低いこと、アドレナリン及び NA 誘発致死を抑制しなかったことから、起立性低血圧及び過鎮静の発現頻度は低いと考える。また、国内での第Ⅲ相ハロペリドール対照試験において、起立性障害に関連する有害事象の発現率は、本剤群でめまい 6.7% に対し、ハロペリドール群でめまい 8.3%、起立性低血圧 0.8%、塩酸モサプラミン対照試験では、本剤群でめまい 5.0% に対し、塩酸モサプラミン群でめまい 7.6%、起立性低血圧 0.8% であった。以上のことから申請者は、本剤は臨床において起立性低血圧を発現する頻度は低いとの基礎試験成績からの予測については、臨床試験の結果とほぼ一致していることを説明した。

機構は、一般薬理試験で認められた作用について、有効性を示す用量と比較して説明するよう求めた。

申請者は、一般薬理試験において、中枢及び末梢神経系に対する作用（警戒性の低下、鎮静、カタレプシー、自発運動量抑制作用等）、心血管系に対する作用（血圧低下、心拍数増加、QT 間隔の延長等）、平滑筋に対する作用（摘出回腸に対する抗ヒスタミン作用）が認められたが、これらの作用はその有効性を示す用量より高い用量で発現し、また臨床を上回る暴露濃度まで投与した覚醒下の動物では認められなかったことから、臨床投与量で発現する可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、実臨床における既承認類薬の使用実態や対象疾患に対する本薬の使用方法について考慮する必要があり、臨床試験結果も踏まえて判断する必要があるが、臨床用量との差や類薬での状況等を踏まえると、非臨床試験からみた薬理学的な考察については妥当なものとする。

（４）錐体外路系作用について

機構は、常同行動抑制作用とカタレプシー惹起作用の ED_{50} 値が 10 倍程度違うことで錐体外路系の作用を示す可能性が少ないと説明していることについて、条件回避反応抑制作用を示す用量とカタレプシー惹起作用を示す用量とを比較して説明するよう求めた。

申請者は本薬、クロルプロマジン及びハロペリドールのラット条件回避反応抑制作用の ED_{50} 値はそれぞれ 16.1 mg/kg、7.8 mg/kg、0.7 mg/kg であり、カタレプシー惹起作用の相対効力比を算出したところ、本薬では 4.6 あるいは 3.1、クロルプロマジンでは 1.3、ハロペリドールでは 1.0 となった。本薬では、常同行動抑制作用とカタレプシー惹起作用の発現用量 (ED_{50} 値) の比に比べ、条件回避反応抑制作用とカタレプシー惹起作用の発現用量 (ED_{50} 値) の比は乖離の程度が少ないものの、定型抗精神病薬であるクロルプロマジン及びハロペリドールより乖離していた。このことから、錐体外路系副作用を殆ど示さない用量で抗精神病作用を発揮する可能性が示唆されたと説明した。

機構は、定型抗精神病薬より乖離の程度は大きいものの、錐体外路系副作用を殆ど示さない用量で抗精神病作用を発揮すると結論付けられるほど乖離の程度は大きくないとも考えられることから、臨床現場への情報提供については、非臨床試験での結果を正確に記載し誤解を招かないよう注意する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄並びに胎児移行性及び乳

汁移行性に関する試験成績が提出された。血漿、血清、胆汁、尿中及び脳内アリピプラゾール（未変化体）及び代謝物濃度は、高速液体クロマトグラフィー/紫外検出法（HPLC/UV）、ガスクロマトグラフィー/質量分析法（GC/MS）、あるいは液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法（LC/MS/MS）を用いて、¹⁴C 標識化合物（本薬）を用いた試験は液体シンチレーションカウンターを用いて、バリデートした方法で測定が行われた。

（1）吸収

本薬を雄性マウス（経口投与：0.3～30 mg/kg、静脈内投与：3 mg/kg）、雄性ラット（経口投与：3～60 mg/kg、静脈内投与：1～10 mg/kg）、雄性イヌ（経口投与：10 mg/kg、静脈内投与：1 mg/kg）、雄性サル（経口投与：5～25 mg/kg、静脈内投与：3.75、5 mg/kg）に単回投与し、用量依存性と薬物動態について検討した。マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬を単回投与した時、血漿中未変化体濃度は、投与 0.5～4 時間後に C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は 1.9～7 時間であった。マウス及びサルについては、未変化体の C_{max} 及び AUC が用量とほぼ比例した。ラットにおける本薬の未変化体の薬物動態は、静脈内投与時では 1～10 mg/kg の範囲で用量依存性が認められたものの、経口投与時では C_{max} 及び AUC の増加比が用量の増加比よりも大きく用量依存性が認められておらず、初回通過効果の飽和などが原因と考えられている。ラットへの単回経口投与では、雌性ラットにおける C_{max} 及び AUC が雄性ラットより 2～4 倍大きく、性差が認められ、未変化体の代謝あるいはクリアランスにおける性差と考えられたが、マウスでは性差は認められなかった。

本薬をマウス（4 週間混餌投与：1～30 mg/kg/日）、ラット（2 週間反復経口投与：6～20 mg/kg/日、68 週間反復経口投与：20～60 mg/kg/日）、サル（4 週間強制経口投与：0.5～75 mg/kg/日）に反復投与した時、未変化体及び代謝物（OPC-14857、DM-1452）について、マウス及びサルでは用量依存性が認められたが、ラットでは、高用量で長期投与時に、用量の増加比よりも C_{max} 及び AUC の増加が小さかった（なおサルでは、一部の代謝物（DM-1451、OPC-3373 及び DCPD）については高用量側（50～75 mg/kg/日）で用量依存性は認められていない）。また、ラット及びサルでは反復投与時に蓄積性が明らかとなり、蓄積係数はラットの雄で 4～46.3、雌で 2.6～8.4、サルの雄で 1.7～4.4、雌で 1.5～6.6 であった（マウスにおける蓄積性については不明）。

本薬の未変化体の経口投与時における絶対的生物学利用率は、雄性マウスでは 47 %（3 mg/kg）、雄性ラットでは 16 %（10 mg/kg）、雄性イヌでは 6 %（10 mg/kg）、雄性サルでは 8 %（5 mg/kg）であり、低い生物学利用率は、初回通過効果が大きいこと等が原因と考えられている。

（2）分布

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与した時、雌雄ラットとも、脳脊髄液以外の全ての組織に広範な放射能の分布が認められ、投与後 24 時間ではほとんどの組織で放射能が検出されたが、投与後 168 時間では、雄性ラットでは検討した 17 組織のうち 4 組織（副腎、腎臓、肝臓及び精巣）、雌性ラットでは検討した 35 組織のうち 9 組織（副腎、ハーダー氏腺、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、卵巣、舌下腺及び顎下腺）においてのみ放射能が検出された。雌雄ラットとも、小脳、大脳及び延髄において放射能が検出され、¹⁴C 標識体（本薬）に由来する放射能が脳血液関門を通過することが示唆された。雄性マウス（0.3～30 mg/kg）、雌性マウス（10mg/kg）、雄性ラット（3～30mg/kg）及び雌性ラット（10 及び 30mg/kg）に非標識体（本薬）を単回経口投与後の脳内未変化体濃度は、血漿中濃

度より約4~5倍高かった。雌雄ラットに¹⁴C標識体(本薬)30 mg/kgを単回経口投与し、雌雄ラットにおける脳内分布を比較した結果、放射能分布における性差は認められなかった。¹⁴C標識体(本薬)を13日間3 mg/kgの用量で雄性ラットに反復経口投与した結果、ほとんどの組織における放射能分布は単回経口投与の場合と同様であった。

有色ラット(Long-Evans系)に¹⁴C標識体(本薬)3 mg/kgを単回経口投与した時、投与後8時間では全ての組織で放射能が検出されたが、投与後168時間では検討した21組織のうち5組織(副腎、眼球、腎臓、肝臓及び精巣)でのみ検出され、特にメラニン含有組織への残留が認められた。放射能濃度の消失半減期は、有色皮膚で約53.3時間、白色皮膚で約4.1時間、有色眼球で200時間以上であったが、残留している放射能はいずれも未変化体及び既知の代謝物に由来するもののみであった。

妊娠18日目のラットに¹⁴C標識体(本薬)3 mg/kgを単回経口投与した時、胎児への放射能の移行が認められ、投与4時間後で、胎児の血液中放射能濃度は母体血液中放射能濃度の1.3倍であり、胎児で検討された組織(脳、心臓、肺、肝臓、腎臓)のうち肝臓内放射能濃度が母体血液中放射能濃度の4.4倍と最も高かったが、その後はいずれの組織でも放射能濃度は母体の血液中放射能濃度と同様に低下し、胎児への蓄積性はないと考えられている。

本薬を500~5000 ng/mLになるように添加した*in vitro*でのマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける血清蛋白結合率は、99.2~99.8%(平衡透析法)であり、500~5000 ng/mL濃度範囲において、本薬の血清蛋白結合率は薬物濃度に依存せず高く、動物種にかかわらず同程度であることが示唆された。

マウス、ラット、ウサギ及びサルの血球への移行率(血液/血漿中濃度比)を、¹⁴C標識体(本薬)を血液中濃度が20~2000 ng/mLになるように添加し*in vitro*で検討したところ、それぞれ0.79~0.82、0.89~0.93、0.78~0.85及び0.81~0.85であり、20~2000 ng/mL濃度範囲において、血液/血漿中濃度比は薬物濃度にかかわらず一定であり、また赤血球への分布及び結合は小さいことが示唆された。

(3) 代謝

*In vitro*及び*in vivo*におけるマウス、ラット、ウサギ及びサルでの主要代謝物は、活性主代謝物であるOPC-14857(ジヒドロキノリノン環の脱水素化)の他、N-脱アルキル化で生じるOPC-3373(ブチル側鎖を有するジヒドロキノリノン環)及びDCPP(N-2,3-ジクロロフェニルピペラジン)、DM-1451(ジクロロベンゼン環の水酸化)、DM-1452(ジヒドロキノリノン環の水酸化)等であり、これらの一次代謝物の一部は、更に、N-脱アルキル化、水酸化及びグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合反応により代謝された。

本薬を雄性ラットに3、10及び20 mg/kg、雌性ラットに20 mg/kgの用量で7日間反復経口投与し、肝薬物代謝酵素の誘導について検討した結果、雌性ラットにおいて蛋白含有量がわずかに増加(15.2%)及び7-エトキシレゾルフィンO-脱エチラーゼ活性がわずかに減少(-21.1%)した以外、チトクロームP450量及び他の酵素活性あるいは酵素量に対する誘導は認められなかった(CYP分子種に関する検討については、「4.(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

(4) 排泄

¹⁴C標識体(本薬)を雌雄ラットに3 mg/kgの用量で単回経口投与した時、投与後168時間までに全放射能の約90%が糞中、約7%が尿中に排泄され、性差は認められず、30 mg/kg単回投与後24時間までの観察においても主な排泄経路は糞中であった。同様にサルに5 mg/kgの用量で単回経口投与した時、

投与後 168 時間までに全放射能の 61.5 %が糞中、35.3 %が尿中に排泄された。¹⁴C 標識体 (本薬) をラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与した時、投与後 72 時間までに胆汁中には投与した放射能の 82.3 %が排泄された。投与後 0~4 時間に排泄された胆汁を、別のラットの十二指腸内に投与したところ、投与した放射能の 65.5 %は再び胆汁へ、2.2 %は尿中へ排泄され、腸肝循環が認められた。¹⁴C 標識体 (本薬) を雄性ラットに 3 mg/kg の用量で 13 日間反復経口投与した時、各回投与後 0~24 時間における放射能の尿糞中排泄率は投与期間を通じてほぼ一定であった。以上から、ラット及びサルにおいて本薬は、胆汁を介しての糞中排泄が主であると考えられた。

また、¹⁴C 標識体 (本薬) を授乳中ラットに 3 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、乳汁中への放射能移行が認められ、乳汁対血液中濃度比は、投与後 2 時間で最大比 4 に達し、0.5~24 時間で 1 以上であった。

< 審査の概略 >

(1) 絶対的生物学的利用率が低い要因について

機構は、検討した動物種において、絶対的生物学的利用率 (マウス: 47 %、ラット: 16 %、イヌ: 6 %、サル: 8 %) が低い要因について申請者に考察を求めた。

申請者は、雄性ラットにおいて、¹⁴C 標識体 (3 mg/kg) を経口投与した後 72 時間までの放射能胆汁中排泄率は 82.3 %であることから吸収率は 82 %以上と推察されたこと、本薬 (30 mg/kg) 経口投与後 24 時間までの尿及び糞中排泄率は 4.4 %及び 71.1 %であり、その糞中放射能中未変化体の割合は投与量の 25.0 %であり、糞中の未変化体が未吸収の本剤と仮定した場合でも吸収率は 50 %以上と推定されたことから、絶対的生物学的利用率を算出した 10 mg/kg 投与においても吸収率は良好であると推定できること、また雄性サルの場合には ¹⁴C 標識体投与後の胆汁中排泄率を求めているが、5 mg/kg の用量で経口投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率は 35.3 %及び 61.5 %であり、尿及び糞中の放射能成分に未変化体は検出されなかったことから、糞中の放射能成分はほとんどが吸収後に体内で代謝されて胆汁を通じて排泄されたものと考えられることを述べ、絶対的生物学的利用率が低かった要因は、初回通過効果が大きいと考えられることを説明した。なお申請者は、マウス及びイヌでは ¹⁴C 標識体を投与後の排泄率試験は実施しておらず、吸収率が不明なため絶対的生物学的利用率が低い要因については明らかではない旨を併せて説明した。

さらに申請者は、ヒトにおいては、本薬 (5 mg) 経口投与によるバイオアベイラビリティ試験成績 (5.3.1.1-1: CN138-016 試験) より、絶対的生物学的利用率は 87 %と算出されたことから、消化管からの吸収率を 100 %と仮定した場合においても、初回通過効果は最大で 13 %と考えられ、ヒトでは初回通過効果の過程で薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられること、カルバマゼピンやセントジョーンズワート等による CYP3A4 代謝亢進、P 糖蛋白排泄亢進によってバイオアベイラビリティが低下する可能性も考えられるが、代表的な CYP3A4 誘導剤であるカルバマゼピンと本薬を併用した試験 (5.3.3.4-10: CN138-022 試験) で C_{max} 及び AUC が約 70 %減少することが確認されており、この程度を超える可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、以上について了承した (なお、カルバマゼピン等肝代謝酵素を誘導する薬剤との併用については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。

(2) 組織蓄積性について

機構は、本薬をラットに反復経口投与した非臨床試験において組織内濃度上昇が認められていることから、ヒトにおける本薬の組織蓄積性の可能性の有無について見解を求めた。

申請者は、雄性ラットに本薬（3 mg/kg/日）を13日間反復投与した時、1日目及び7日目と比較して13日目（いずれも投与後24時間）で濃度が上昇した組織は、血液、小脳、心臓、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精嚢、リンパ節の11組織であり、そのうち小脳、心臓及び精嚢については、組織内濃度が低く、投与後120時間後までに検出されなくなったことから、蓄積の可能性は低いと考えられること、また、その他の8組織については、反復投与時に蓄積する可能性は否定できないが、以下のように毒性試験及び臨床成績（市販後調査を含む）における有害事象の発現状況から臨床上問題となる可能性は低いと考えている旨を説明した。

- ①膵臓、脾臓、腎臓、リンパ節について、毒性試験で関連する影響は認められておらず、国内臨床試験での有害事象は、膵臓関連では、糖尿病0.13%（1/743例）、腎臓関連では腎機能異常0.13%（1/743例）、血尿0.13%（1/743例）が認められたが、ほとんどは非重篤であり、重篤な症例についても投与中止により消失している（なお、血糖値上昇のリスクについては、「4. 臨床に関する資料（6）本剤の耐糖能への影響について」の項参照）。
- ②血液関連では、毒性試験で血管内容血、血小板数の減少等が認められ、ヒトでは貧血0.13%（1/743例）が報告されているが、現時点でCompany Core Safety Information（CCSI）で記載はない。
- ③肝臓関連では、毒性試験で胆嚢における沈渣、肝結石様の所見等が認められ、ヒトでは肝機能異常0.40%（3/743例）等が報告されているものの、頻度は類薬であるオランザピン、クエチアピン、ペロスピロンと比し、同程度あるいは少ないものであった。
- ④副腎、精巣関連では、毒性試験でそれぞれ、副腎皮質肥大、精巣上体管腔あるいは精細管への細胞脱落が認められているが、ヒトでは関連する有害事象は報告されていない。
- ⑤皮膚関連では、ラット皮膚で反復経口投与後13日目においてのみ放射能が検出されているが、毒性試験で関連する影響は認められておらず、ヒトで発疹0.40%（3/743例）等が認められているが、いずれも重篤な事象ではなかった。

機構は、本薬のメラニン含有組織への残留が認められているが、ヒトに本薬を投与した場合の安全性について問題がないか考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬投与時にメラニン含有組織に残留していた成分は、血漿中でも認められた未変化体及び代謝物であり、毒性試験においてその安全性は確認されていること、サルでの反復経口投与毒性試験で眼科検査（眼球）及び病理組織学的検査を実施しているが、本薬の影響は特に認められなかったこと、光毒性試験の結果は陰性であったことを説明した。また申請者は、臨床試験において視覚器系に関する有害事象は国内では認められておらず、海外では霧視が1.51%（71/4710例）、光線過敏が0.25%（12/4710例）、視覚異常が0.11%（5/4710例）、羞明が0.06%（3/4710例）で認められているものの、いずれも重篤な事象ではなかったことを併せて説明し、メラニン含有組織への残留について臨床的に問題となるものではないと考える旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤投与時の安全性については、更に検討が必要と考える（「4. 臨床に関する資料」の項参照）。

（iii）毒性試験成績の概要

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、ラット及びサルを用いて強制経口投与及び静脈内投与により実施された。

経口投与でラットのLD₅₀値は雄で953 mg/kg、雌で705 mg/kg、サルの概略の致死量は2000 mg/kg超で、静脈内投与ではラットで2 mg/kg、サルで1 mg/kgの用量までの投与で本剤の影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、ラット及びサルを用いて強制経口投与により実施された。

ラット13週間投与試験(2、6、20 mg/kg/日投与)では、6及び20 mg/kg/日群の雌で体重増加量、及び血清中γ-グロブリン濃度の軽度な増加、膈上皮の粘液細胞化及び乳腺の増生、20 mg/kg/日群ではさらに雄で体重増加量、摂餌量、血漿中トリグリセリド濃度、血清中β-グロブリン濃度、及び肝臓重量の軽度減少と血清中γ-グロブリン濃度の軽度の増加、雌で血漿中リン脂質濃度、及び子宮重量の軽度の減少と乳汁分泌が認められた。6及び20 mg/kg/日群に認められた雌の乳腺及び生殖器の変化は血清中プロラクチン濃度の増加による二次的な影響であると考えられ、無毒性量は雄で6 mg/kg/日、雌で2 mg/kg/日と判断された。

ラット52週間投与試験(1、3、10 mg/kg/日投与)では、雌の1 mg/kg/日以上群で子宮の萎縮、卵巣黄体形成、雌3 mg/kg/日以上群で体重増加亢進、摂餌量増加、肝臓、腎臓、副腎及び子宮重量の低下、卵巣重量の増加、乳腺腺房の増生、膈上皮の粘液細胞化、10 mg/kg/日群の雌で乳腺発達、肝細胞、腎臓の近位尿細管上皮細胞及びハーダー腺房細胞に巨核化、雄で肝臓重量の減少が認められた。血液生化学的検査では雄の10 mg/kg/日群でトリグリセライドの減少、クレアチニン及びγ-グロブリンの増加が認められ、雌の3 mg/kg/日以上群でアルカリフォスファターゼの上昇、コレステロール及びアルブミンの減少、10 mg/kg/日群でリン脂質の減少が認められた。雌の1 mg/kg/日以上群で認められた乳腺及び生殖器系の変化は血清中プロラクチン濃度の増加による二次的な影響であると考えられ、無毒性量は雄で3 mg/kg/日、雌で1 mg/kg/日と判断された。

ラット4週間投与試験(60、100 mg/kg/日投与)では、13週間あるいは52週間反復投与試験では認められなかった変化として、雌雄で副腎皮質の肥大と肺胞内の泡沫細胞の集簇、雄で唾液腺の肥大、総ビリルビンの増加(100 mg/kg/日群のみ)、雌で黄体の減少、AST(GOT)、ALT(GPT)、GTP、LDH(100 mg/kg/日群のみ)の増加が新たに認められた。

ラット26週間投与試験(10、30、60 mg/kg/日投与)では、全ての投与群で肺の淡色化、子宮重量の減少、軽度な肺胞内泡沫細胞の集簇及び脳下垂体中間部の萎縮、雌で持続性の発情休止期頻度の増加、子宮の萎縮、膈上皮の粘液細胞化、及び乳腺の増生、雌の10 mg/kg/日群で体重増加量、摂餌量、摂水量及び尿量の増加、雄の10及び60 mg/kg/日群で、少数の個体に軽度な乳腺の萎縮、30及び60 mg/kg/日群で活動性低下、眼瞼下垂、用量に依存した摂餌量及び摂水量の減少、副腎皮質の消耗色素の沈着と肥大(雄の30 mg/kg/日群を除く)、雄で精管膨大部腺の炎症の発現頻度増加等、雌で乳腺分泌の亢進、60 mg/kg/日投与群で副腎及び卵巣の暗色化、肺及び副腎(雌のみ)重量の増加、精巣の容積及び重量の減少、精巣上体の管腔内への精子形成細胞の剥離、卵巣の消耗色素の沈着等が認められた。

サル13週間投与試験(0.5、1、5、25 mg/kg/日投与)では、5 mg/kg/日群で運動障害、観察者への反応低下、カタレプシー、振戦、うずくまり等、25 mg/kg/日群で流涎と排便の消失、及び胆嚢に泥状物質の貯留等が認められ、無毒性量は1 mg/kg/日と判断された。

サル52週間投与試験(0.5、5、25 mg/kg/日投与)では、5及び25 mg/kg/日群で運動障害、観察者に

対する反応低下、カタレプシー、及び異常姿勢、25 mg/kg/日群で体重、摂餌量の減少、及び胆汁中に沈渣が認められ、無毒性量は 0.5 mg/kg/日と判断された。

サル 39 週間投与試験（25、50、75 mg/kg/日投与）では、主に用量に依存する中枢神経系の抑制作用に関連する一般症状の変化、並びに胆汁中の沈渣が認められ、50 及び 75 mg/kg/日群では、胆汁中の沈渣に関連して肝臓にごく軽度の肝結石様の所見が認められた。この所見は、本剤の代謝物（主に水酸化アリピプラゾールの抱合体）の濃度が胆汁中の溶解度以上になり、胆道の末梢で析出したことが原因と考察された。

（3）遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子変異試験及び染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた肝不定期 DNA 合成試験で検討され、いずれの試験でも遺伝毒性は認められなかった。

（4）がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットを用いた 104 週間の混餌投与試験（1、3、10 mg/kg/日、マウスのみさらに 30 mg/kg/日投与）、ラットを用いた 104 週間強制経口投与試験（10、20、40、60 mg/kg/日投与）で検討された。

他の抗精神病薬と同様に、本剤の混餌投与により血中プロラクチン濃度の変動に起因すると考えられる乳腺腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上群、雌ラット 10 mg/kg/日群）、及び下垂体腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上群）の発生率が増加した。一方、強制経口投与を行ったラットでは乳腺腫瘍の発生率に有意な増加はみられず、60 mg/kg/日群では対照群よりも発生率は減少した。この結果は、混餌投与を行った試験で血清中プロラクチン濃度の上昇が認められたが、強制経口投与を行った試験では、投与量の増加あるいは投与期間の延長にともなって血清中プロラクチン濃度の上昇が減弱した成績と相関していた。ヒトでは本剤投与により血清中プロラクチン濃度が上昇しないこと等から、乳腺及び下垂体の腫瘍誘発性はないと判断された。

また、強制経口投与を行ったラットの 60 mg/kg/日群の雌で、副腎皮質の腺癌、及び腺癌と腺腫を合わせた発生頻度が有意に増加した。副腎皮質腫瘍の発生機序を検討するためにラットを用いて 70 週間強制経口投与試験が実施され、本剤の細胞障害に付随すると考えられる空胞変性、細胞消失及び炎症及び類洞の拡張、さらに細胞増殖活性の増加が、それぞれ雌で認められたこと等から、雌ラットでみられた腫瘍発生頻度の増加は、細胞障害性変化と、それに対する代償性の細胞増殖の増加が長期間継続したことが原因であり、高用量長期間投与による細胞毒性の二次的な変化と考えられている。また、腫瘍発生が認められなかった 40 mg/kg/日群の雌及び 60 mg/kg/日投与群の雄の暴露量（AUC）を、ラット 70 週間強制経口投与試験の TK データから推定すると、それぞれ最高臨床推奨用量における暴露量（AUC）より約 7 倍及び約 10 倍であるが、ヒトで副腎に対する作用がないことより副腎皮質に腫瘍が発生する可能性は低いと判断された。

（5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、雄ラットの授胎能試験、ラット及びウサギ器官形成期投与試験、ラット周産期及び授乳期投与試験で検討された。

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験（2、6、20 mg/kg/日投与）では、雌雄の受/授胎能は20 mg/kg/日まで影響は認められなかったが、2 mg/kg/日以上で発情休止期の延長、6 mg/kg/日以上で黄体数と着床前死亡率の増加、20 mg/kg/日投与群で交配期間所要日数の延長が認められた。胎児では20 mg/kg/日群で低体重が認められ、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性学的影響に関して2 mg/kg/日、雄の生殖能に関して20 mg/kg/日、雌の生殖能に関して2 mg/kg/日未満、胎児への影響に関して6 mg/kg/日と判断された。

雄ラットの授胎能試験（20、40、60 mg/kg/日投与）では、60 mg/kg/日群で極めて軽度な精巣及び精巣上体の変化が認められたが、授胎能や胚・胎児発生に影響は認められなかった。

ラット器官形成期投与試験（3、10、30 mg/kg/日投与）では、10 mg/kg/日以上で母動物毒性、F1出生児雌に膈開口の遅延、30 mg/kg/日群で妊娠期間の軽度な延長やF1胎児体重の低下、骨化遅延、精巣下降不全、肝臓の結節及び生後体重増加の抑制がみられ、無毒性量はF0母動物の一般毒性学的影響に関して3 mg/kg/日、生殖能に関して10 mg/kg/日、F1胎児に関して10 mg/kg/日及び出生児に関して3 mg/kg/日と判断された。

ウサギ器官形成期投与試験（10、30、100 mg/kg/日投与）では、母動物毒性が10 mg/kg/日以上で認められ、胎児では30 mg/kg/日以上で体重低下、100 mg/kg/日群で胚・胎児死亡、骨格変異、胸骨分節の癒合の増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性学的影響に関して10 mg/kg/日未満、生殖能に関して30 mg/kg/日、胎児に関して10 mg/kg/日と判断された。

ラット周産期及び授乳期投与試験（3、10、30 mg/kg/日投与）では、30 mg/kg/日群で軽度な妊娠期間の延長、産後処理の不全、生存性の低下、発育抑制がみられ、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能並びに出生児に関して、いずれも10 mg/kg/日と判断された。

（6）局所刺激性試験

局所刺激性試験は、ウサギを用いた皮膚と眼の局所刺激性試験が行われ、本薬はともに非刺激性であった。その他、抗原性試験、免疫毒性試験、光毒性試験、依存性試験、代謝物（OPC-14857、OPC-3373、DCPP）の毒性試験等が行われ、特に問題となる所見は認められなかった。

<審査の概略>

審査の過程で申請者より、本薬の毒性試験のうち[]で実施したTK分析において、データの取扱いが一部不適切であることが判明し、影響を受けたTKの成績については、評価資料から削除又は参考資料へ変更することとし、削除したデータを補完するため、サルTK試験（4.4.2-14）等が追加で実施され、その結果が追加提出されるとともに、ラット70週間強制経口投与試験の成績が新たに提出された。

機構は、試験条件がほぼ同様であること等を確認し、これら補完されたTKデータを基に審査を実施した（詳細は、「Ⅲ. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断、（1）適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項参照）。

機構は、サル反復投与毒性試験での無毒性量が13週間投与試験で1 mg/kg/日、52週間投与試験では0.5 mg/kg/日であることから、最高臨床推奨量（30 mg/日）投与時の臨床上的安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、①無毒性量設定に関与した所見は、本薬の中樞神経系への作用が過剰に発現したものと判断される一般状態の変化であり、ドパミン D₂ 受容体あるいはその他の中樞神経伝達に関与する受容体への薬物の作用は、正常状態と病的状態とで異なる（伊藤正男他、最新 脳の科学 I, 同文書院, 98-99, 1988）ことから、統合失調症患者で本薬の中樞神経系への作用が過剰に発現する可能性は低いと考えられること、②当該変化は、器質的な変化を伴っておらず、休薬により消失する可逆的な変化であり、臨床使用時に対応可能な変化であると考えられること、③サルにおいて一般症状以外に認められた毒性所見は、25 mg/kg/日以上で認められた胆嚢沈渣及びそれに関連して 50 mg/kg/日以上で認められた限局性の肝結石様の所見のみであり、沈渣を分析した結果、本薬の代謝物が検出され、サルに本薬 25 mg/kg/日投与した際の胆汁中代謝物濃度は、サル胆汁中での溶解度に近似あるいは超過した濃度であったことから、胆汁中の本薬代謝物が胆汁中の溶解度以上の濃度となり析出した結果、発生したものと考えられたこと、④本薬を健康成人に最高臨床推奨用量（30 mg/日）で 1 週間投与した際の胆汁中代謝物濃度の最高値は、サル 39 週間投与試験における胆汁中濃度の最低値の 5.6%以下、ヒト胆汁中での平均溶解度の 5.4%以下であったこと、⑤最高臨床推奨用量（30 mg/日）を投与した時の成績と比較して、本薬の未変化体及び代謝物の暴露量は、追加実施されたサル TK 試験では、75 mg/kg/日投与群の雄で 4.6 倍、雌で 3.9 倍の高値を示しており、75 mg/kg/日を 39 週間投与したサルでは、過剰な薬理作用に起因した一般症状と、発生機序からヒトにおいて発生する可能性が低いと考えられる肝臓の器質的な変化しか認められていないことを説明し、肝臓の器質的な変化が 30 mg/日投与のヒトにおいて発生する可能性は低く、臨床上の安全域は担保できると考えている。なお、添付文書の「その他の注意」の項において、サル反復投与試験で胆嚢沈渣及び肝結石様所見が認められた旨を記載し注意喚起するとともに、市販後の安全性について慎重に検討していく旨を説明した。

機構は、ラット 52 週間反復投与試験で、雌の 1 mg/kg/日以上で認められた子宮の萎縮、卵巣黄体形成及び膈上皮の粘液細胞化を毒性と判断しなかった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、これらは本薬の薬理作用であるドパミン D₂ 受容体の部分アゴニスト作用による変化であり、①性周期によってその組織像が変動する所見の範囲内と考えられること、②休薬による回復性が認められていること、③生殖発生毒性試験において受胎能に影響が認められていないことから、生体に有害な組織障害性変化とは考えられず毒性変化と判断しなかったことを説明した。また申請者は、げっ歯類ではプロラクチンは妊娠の成立と初期の妊娠維持に主要なホルモンとして作用すると考えられている（山路 徹、新生理学体系（第 14 巻）神経内分泌学、医学書院、138-166, 1988）が、ヒトでの排卵後では黄体化が進みプロラクチンに依存した機構がないと考えられている（高橋迪雄、代謝、20: 1303-1311, 1983）ことから、ラットで認められた雌生殖器の所見はヒトにおいて問題となるものではないと考えられる旨を説明した。

機構は、ラットの癌原性試験において副腎に認められた消耗性色素の沈着が細胞毒性に起因するという根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、消耗性色素はスーパーオキシドとヒドロキシラジカルの関与により細胞内成分の変性が惹起され徐々に蓄積するとの報告（Yin D, *Free Radic Biol Med*, 21: 871-888, 1996）やステロイドの生合成過程で生じる分子状態の酵素やフリーラジカルにより、副腎中に含まれる脂質が過酸化反応を受け、細胞障害を受けやすい旨の報告（Hornsby PJ, *Free Radic Biol Med*, 6: 103-115, 1989）があることから、本薬のセロトニン 1A 受容体への部分アゴニスト作用により、血漿中 ACTH 濃度が軽度に増加し、亢進したステロイドの合成過程で生じた脂質過酸化反応に関与するスーパーオキシドやヒドロキシラジカル